

AUS DER NEUROPATHOLOGISCHEN ABTEILUNG
(Abteilungsvorsteher: Professor Dr. med. H. Noetzel)
DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTS DER ALBERT LUDWIG-UNIVERSITÄT
(Direktor: Professor Dr. med. H. U. Zollinger)

ZUR FRAGE DER REGENERATION IM ZENTRALNERVENSYSTEM
AM BEISPIEL DER HIRNWUNDE BEIM GOLDFISCH

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert Ludwigs - Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt
von
Treeske Zahn
geboren in Berlin

1966

AUS DER NEUROPATHOLOGISCHEN ABTEILUNG

(Abteilungsvorsteher: Professor Dr. med. H. Noetzel)

DES PATHOLOGISCHEN INSTITUTS DER ALBERT LUDWIG-UNIVERSITÄT

(Direktor: Professor Dr. med. H. U. Zollinger)

ZUR FRAGE DER REGENERATION IM ZENTRALNERVENSYSTEM
AM BEISPIEL DER HIRNWUNDE BEIM GOLDFISCH

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert Ludwigs - Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt

von

Treeske Zahn

geboren in Berlin

1966



Dekan: Professor Dr. med. H. U. Zollinger
Referent: Professor Dr. med. H. Noetzel

Einleitung

Beim Menschen und Säugetier heilt eine Hirnwunde bekanntlich mit einer Narbe aus. Eine Regeneration zerstörten Hirngewebes und insbesondere eine Regeneration von Ganglienzellen ist nicht mehr möglich (SPATZ 1920; HOOKER 1932).

Auf der anderen Seite liegen Untersuchungen bei Fischen vor, nach denen es bei Zerstörung von Hirngewebe und nach Durchtrennung des Rückenmarks zu einer vollkommenen Ausheilung mit Ausbildung leistungsfähiger Regenerate kommen soll (KOPPANYI und WEISS 1922; TUGE und HANZAWA 1937; KIRSCH 1950, 1951; SEGAAR 1962).

Zur Nachprüfung dieser Fragen haben wir bei Goldfischen von 10 - 12 cm Größe Hirnwunden gesetzt und den Heilungsverlauf über 100 Tage verfolgt. Über die hierbei erhaltenen Befunde soll berichtet werden.

Im Jahre 1920 fand SPATZ bei seinen "Untersuchungen über degenerative und reparatorische Vorgänge nach experimentellen Verletzungen des Rückenmarks" beim Kaninchen, das die Reaktion des P a r e n c h y m s auf die Verletzung in 3 Stadien einzuteilen sei:

Eine primäre, sekundäre und tertiäre Veränderung am Neuron.

Bei der p r i m ä r e n handelt es sich um eine trübe Schwellung, von der sowohl Nervenzelle als auch Nervenfaser betroffen werden. Die s e k u n d ä r e Verände-

rung, welche zeitlich später auftritt, ist eine Folge der unterbrochenen trophischen Versorgung und betrifft besonders den distalen Rückenmarkstumpf. Die tierärztliche Veränderung ist die einer Atrophie des Neurons, welche am Zellkörper und dem zentralen Faserstumpf zu beobachten war.

Eine reparative Reaktion auf die Verletzung konnte SPATZ nur an den mesodermalen und ektodermalen Gewebsanteilen beobachten, wobei die mesodermale Reaktion weit im Vordergrund stand. Im Läsionszentrum fand er eine rein bindegewebige Narbe, in der Peripherie war in geringem Maße auch die Glia an der Narbenbildung beteiligt. SPATZ fand also als Endzustand nach einer Rückenmarksläsion eine bindegewebige Narbe mit geringer gliöser Beteiligung.

Im Jahre 1922 führten KOPPANYI und WEISS am *Carassius vulgaris* eine hohe Wirbelsäulendurchtrennung durch und beobachteten, daß zwei Monate nach dem Eingriff eine funktionelle Regeneration stattgefunden hatte. Histologisch fanden sie, daß es zu einer erneuten Verbindung der durchtrennten Nervenenden gekommen war. Die Ergebnisse dieser Versuche wurden zwei Jahre später von KOPPANYI und PEARCY nochmals bestätigt. HOOKER stellte 1932 fest, daß nach einer Rückenmarksdurchtrennung bei Teleostei nur bei jungen Fischen eine Regeneration

stattfand, bei älteren dagegen ausblieb.

1937 haben TUGE und HANZAWA an *Latipes oryzias* gefunden, daß diejenigen Fische, bei denen das Gervicalmark durchtrennt war, besonders ausgeprägte Bewegungsstörungen aufwiesen, während sie bei Fischen mit mehr caudal gelegener Durchtrennung nicht so ausgeprägt waren. Außerdem kamen sie zu dem Ergebnis, daß bei ausgewachsenen Teleostei zwei Monate nach Rückenmarksdurchtrennung eine vollständige Regeneration stattgefunden hatte, wobei das Regenerat einen wesentlich ungleichmäßigeren Aufbau bezüglich der Anordnung von Nervenzellen und -fasern aufwies.

1950 beschrieb KIRSCHKE die Regeneration des durchgetrennten Rückenmarks am Regenbogenfisch. Er unterschied dabei zwei Phasen: 4 Tage nach der Operation kam es zunächst zum Einwachsen von Nervenfasern ins Narbengewebe. Eine Woche danach konnte er eine starke mitotische Aktivität der Ependymzellen beobachten, die sich zunächst in undifferenzierte Vorstufen, dann über Neuro- und Glioblasten in normale Nerven und Gliazellen umwandelten. Die Regeneration fand auch bei doppelter Rückenmarksdurchtrennung statt.

1950 untersuchte KIRSCHKE die Regeneration am Tectum opticum bei jungen Karauschen von 3 - 4 cm Größe. Er setzte bei einem Teil der Fische eine Läsion, die zentrale Abschnitte des Tectum opticum zerstörte, bei einem anderen Teil wurden basale Anteile des Tectum opticum

verletzt. Nach zentraler Laesion beobachtete er vom 4. Tage an eine Proliferation meningealen Bindegewebes. Am 7. Tag fand er eine ausgedehnte bindegewebige Narbe. Gleichzeitig beobachtete er eine größere Teilungsneigung der Matrixzellen im Laesiionsgebiet und eine intensive Matrixzellproliferation auf die Narbe zu. Schließlich war das ganze Laesiionsgebiet von einer Matrixzellsäule ausgefüllt, welche nach seinen Beobachtungen das Narbengewebe wieder in Richtung auf die Meningen zurückgedrängt hatte.

Vom 30. - 40. Tag an ließ die Matrixzellproliferation allmählich nach. KIRSCHKE beobachtete nun eine deutliche Differenzierung der Matrixzellen in Glia- und Ganglienzellen und konnte eine zunehmende Wiederherstellung der normalen cytologischen Struktur des Tectum opticum verfolgen. Nach 174 Tagen war sie nahezu und nach 300 Tagen vollkommen wiederhergestellt. Nach der basalen Tectumlaesion beobachtete er den gleichen Reaktionsverlauf. Auch hier kam es nach Bildung eines Matrixzellzapfens zur Umwandlung dieser Zellen in Glia- und Ganglienzellen.

Nach den Beobachtungen KIRSCHKE's soll also bei Teleostei eine Hirnlaesion unter Wiederherstellung der normalen cytologischen Struktur der Hirnrinde und ohne Hinterlassung einer Narbe abheilen.

Gleiche Versuche, bei denen das Schwergewicht jedoch mehr auf die physiologischen Auswirkungen der Operation und Regeneration gelegt wurde, führte 1962 SEGAAR am dreidornigen

Stichlingsmännchen durch.

Er beobachtete die Veränderung der Aggressions- (A), Sexualitäts- (S) und Parentalnelgung (P) in Bezug auf Nestbau (N), Fertilisation (F) und Hatching (Brutpflege, H) nach Entfernung bestimmter Gebiete im Telencephalon. Dabei fand er, daß die oben beschriebenen Eigenschaften nicht verändert werden nach Entfernung der Nervi oder des Bulbus olfactorius oder einer ganzen Telecephalonhemisphäre. Nach Entfernung bilateraler Telencephalonanteile war einen Monat nach der Operation A erniedrigt, P erhöht und S schon wenige Tage nach dem Eingriff vollständig verschwunden. Drei Monate später glichen die Kurven des ASP - Musters wieder denen nicht operierter Tiere.

Histologisch beobachtete SEGGAAR 6 Wochen nach der Operation in der Peripherie des Regenerats einen breiten Neuroblastensaum, und nach weiteren 12 Wochen waren nach seinen Beobachtungen die Pericarya wieder genauso in Schichten angeordnet, wie bei nichtoperierten Tieren. ALTHAN, J. (1962) setzte bei jungen ausgewachsenen Ratten eine Laesion im Corpus geniculatum laterale und injizierte direkt in das Operationsgebiet H_3 -Thymidin. Nach der von ihm angewandten Methode fanden sich auch markierte Ganglienzellen in Laesionsnähe, außerdem fand er im Laesionsgebiet und diffus über den ganzen Schnitt verteilt markierte Neuroblasten. Auf Grund dieser Beobachtungen kommt er zu der Ansicht, daß die markierten Neurone aus markierten, undifferenzierten Vorstufen entstanden seien, da Mitosefiguren dieser Differenzierten Zellen selbst nicht anzutreffen waren. Die Ergebnisse dieser Versuche, bei denen das H_3 -Thymi-

ein also direkt ins verletzte Gebiet injiziert wurde, wurden jedoch von HUGHES angezweifelt. Er diskutiert als Ursache für die Markierungen nach dieser Injektionsmethode einen stark induzierenden Effekt durch das an Ort und Stelle injizierte H_3 -Thymidin oder durch die Zellschädigung selbst.

SMART und LEBLOND stellten Untersuchungen über die Gliazellverhältnisse im Gehirn junger Mäuse nach H_3 -Thymidininjektion an. Sie beschreiben außer den bekannten Gliazelltypen auch noch Zellen mit kleinen dunklen und mitteldunklen Kernen. Die Zahl der markierten Gliazellen nahm bei den heranwachsenden Mäusen zunächst zu, um etwas später wieder steil abzufallen. Bei drei Tage alten Mäusen waren die Zellen mit den mitteldunklen Kernen besonders häufig markiert, während nach sieben Tagen die Oligodendrocyten und nach 32 Tagen die Astrocyten den Hauptanteil an den markierten Zellen ausmachten. Auf Grund dieser Beobachtungen hielten sie die kleinen dunklen Kerne für Spongioblasten, die sich zunächst in Oligodendrocyten umwandeln, aus denen dann später die Astrocyten hervorgehen. Bei älteren Tieren fanden sie keine markierten Oligodendrocyten oder Astrocyten mehr. Dies spricht ihrer Meinung nach dafür, daß ein Teil dieser Zellen zugrunde gegangen ist, und daß sie auch bei der ausgewachsenen Maus aus den Zellen mit den kleinen dunklen Kernen auf dem beschriebenen Wege nachgebildet werden.

SMART untersuchte die ependymalen Zellagen im Gehirn der Maus nach H_3 -Thymidininjektion. Er fand sie aufgebaut aus hell- und dunkelkernigen Zellen, die z. T. markiert waren. Bei drei Tage alten Mäusen konnte er eine Abwanderung dieser Zellen in die darüberliegende Hirnsubstanz beobachten und nahm an, daß sowohl die hell- als auch die dunkelkernigen Zellen Neuroblasten und Spongioblasten bilden können. Bei erwachsenen Tieren kam es zu keiner Zellabwanderung mehr. SMART beobachtete, daß diese Zellen im subependymalen Lager z. T. zugrunde gehen, z. T. funktionslos erhalten bleiben. Bei ihren Untersuchungen am Großhirn junger Ratten fanden NOETZEL und SIEPMANN unmittelbar nach der Geburt noch teilungsfähige Matrix. Das Subependym der Seitenventrikel gibt undifferenzierte Zellen in die wachsende Nervenfaserschicht ab, die sich dort zu Gliazellen differenzieren. Der subependymale Zellsaum wird dabei immer schmaler. Die Zwischenstufen zwischen Spongioblasten und Gliazellen sind noch teilungsfähig. Gliazellen können sich nur nach vorangehender Rückdifferenzierung in zwei kleine dunkelkernige Zellen teilen.

Material und Methodik

Zur Operation gelangten 32 Teichgoldfische (*Carassius auratus*) mittlerer Größe mit einem Gewicht von 12 - 16 g und einer Länge von 10 - 12 cm. Bei jedem Tier wurde unter optischer Kontrolle eine Lesion im Bereich der Mittelhirnblasen gesetzt (s. Abb. 1).

Zur Auffindung der Mittelhirnblase sind wir vom Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen caudalem Orbitalrand und Kiemendeckelmitte senkrecht nach oben gegangen und haben dort auf dem Schädeldach paramedian mit einer Schere einen dreieckigen Bezirk der Schädelplatte entfernt.

Die Operation wurde ohne Betäubung und an der Luft durchgeführt. Jeder Eingriff dauerte ca. 3 Minuten. Diese Zeitspanne an der Luft wurde von den Tieren gut vertragen. Die anfänglich etwas unorientierte Schwimmweise nach der Operation verschwand bei allen Fischen nach wenigen Minuten mit Ausnahme von zweien, bei denen das Kleinhirn mitverletzt wurde.

Diese Tiere waren überhaupt unfähig, wieder in normaler Weise zu schwimmen. Sie lagen meist auf einer Seite am Boden des Deckens und schwammen nur, wenn sie gereizt wurden und auch dann nur in ungeordneten Bahnen oder auf einer Seite. Einer von diesen Fischen überlebte den Eingriff nur 72 Stunden, während der andere mit besonderer Fütterung 3 Wochen überlebte, ohne in dieser Zeit

seine normale Schwimmweise wieder zu erlangen.

Die Operationswunden wurden von uns nicht verschlossen. Die Blutung stand nach 3-4 Minuten. Inzwischen hatte sich über der Wunde ein Fibrinpfropf ausgebildet. Bereits 11 Tage nach dem Eingriff fand sich wieder feste Haut an der operierten Stelle über dem noch vorhandenen Knochendefekt. Nach 56 Tagen war die Haut wieder normal pigmentiert; zu diesem Zeitpunkt war auch der operativ gesetzte Defekt der knöchernen Schädelplatte nicht mehr erkennbar.

24 Stunden nach der Operation wurden jedem der Fische 0,2 ml H_3 -Thymidin ins Coelom injiziert. Danach wurden in bestimmten Stunden- und später Tagesabständen je zwei Fische getötet, indem sie in ein Gemisch aus 40 % Formol und 70 % Alkohol gebracht wurden. Die letzten zwei Tiere wurden 100 Tage nach der Operation getötet.

Die Fischhirne wurden unter Lupenkontrolle herauspräpariert, in einer steigenden Alkoholreihe fixiert und in Paraffin eingebettet. Dann wurden 6 μ dicke Schnitte angefertigt. Schnitte durch den Wundbereich wurden zunächst entparaffiniert, danach autoradiographisch behandelt und angefärbt, die meisten Praeparate mit Hämatoxylin-Eosin, einige auch mit Kresylviolett und nach v. Gieson.

Zur Prophylaxe gegen Pilzerkrankungen wurde dem Aquariumwasser Ektozon zugesetzt.

Die autoradiographische Expositionszeit betrug bei den Schnitten der Stundenserie sowohl mit der Emulsion G_5 als auch mit K_2 je 14 Tage, während die Praeparate der Tagesserie mit G_5 17 - 21 Tage und mit K_2 21 Tage exponiert wurden.

Die autoradiographische Methode ist zur Untersuchung regenerativer Vorgänge besonders gut geeignet (s.a. OEHLERT; 11.)

Dem Versuchstier wird ein radioaktiv markierter DNS-Vorläufer injiziert, wie in unserem Falle z. B. H_3 -Thymidin, der von praemitotischen Zellen während ihrer DNS-Synthesezeit eingebaut wird. Da die Verfügungszeit des H_3 -Thymidins 40 - 60 Minuten beträgt (MAURER und KOBURG, 1961) wird es nur von den Zellen aufgenommen, die sich zum Zeitpunkt der Injektion, bzw. kurz danach, in der praemitotischen Ruhephase, d.h. in ihrer Chromosomenverdoppelungszeit befinden.

Das histologische Praeparat wird mit einer Photoemulsion bedeckt, deren Silberkörnchen über denjenigen Zellen geschwärzt werden, von denen radioaktiv markierte Zerfallspartikel des DNS-Vorläufers abgegeben werden.

Da die DNS in der ruhenden Zelle keiner Veränderung unterliegt, bleibt die Markierung bis zum Zelltod bzw. bis zur nächsten Teilung erhalten, bei der dann die Zahl der Silberkörnchen zu gleichen Teilen auf die Tochterzellen übergeht (OEHLERT, 11.)

In unseren Versuchen wurden die Emulsionen Ilford G₅ und K₂ verwendet. Die Emulsion K₂ besitzt einen feineren Silberkorndurchmesser, weshalb sie sich besonders gut zur quantitativen Auswertung eignet. Außerdem ermöglicht K₂ eine noch genauere Lokalisation der Speicherungspunkte innerhalb einer Zelle. Die groben Silbergranula von G₅ eignen sich dagegen besser zur Darstellung markierter Zellen im Übersichtsbild.

Zur Anatomie des Teleostiergehirns

Das Teleostiergehirn gliedert sich (s. Abb. 1) in das Riechhirn, bestehend aus den Riechplatten, die über die Nervi olfactorii in Verbindung mit den Bulbi olfactorii stehen. Dahinter liegt das in Form von zwei Bläschen angelegte Prosencephalon, welches u. a. wichtige Kerngebiete für Fortpflanzung, Nestbau und Blutpflege enthält (SEGAAR).

Im Anschluß daran wölben sich als mächtigster Anteil die zwei Mittelhirnblasen empor, welche das Sehzentrum beherbergen, und die nach caudal noch einen Kleinhirnteil, die Valvula cerebelli, bedecken. Seitlich vom Kleinhirn wird das statoakustische Organ mit den Bogen- gängen, Sacculus und Utriculus sichtbar. Caudalwärts vom Kleinhirn, das sich im Abschluß an das Mittelhirn als unpaare, langgestreckte Blase darstellt, finden wir das Nachhirn als Schaltstation für die Rückenmarksfaserzüge.

Das gesamte Zentralnervensystem wird nach außen von der Pia mater bedeckt, welche am Gehirn wesentlich stärker als am Rückenmark ausgebildet ist und zum Subduralraum mit einer bindegewebigen, dichteren Grenzmembran abschließt. Der Pia mater folgt nach außen hin, getrennt durch den Subduralraum, die Dura mater. Sie besteht aus einem inneren feinen und einem äußeren stärkeren Blatt.

Der für unsere Versuche wesentlichste Hirnabschnitt, das Tectum opticum, ist histologisch aus 6 Schichten aufgebaut (nach KRAUSE). Vom Ventrikel nach außen folgen aufeinander:

1. Ependymschicht, aus langen, distalwärts schmaler werdenden Zylinderzellen;
2. Körnerschicht = Matrix, deren Fortsätze vielfach durch die gesamte Hirnrinde zu verfolgen sind;
3. Markhaltige Nervenfaserschicht, dazwischen vereinzelt mittelgroße multipolare Nervenzellen;
4. Nervenzellschicht, die proximalen Dendriten verästeln sich z. T. in der Schicht selbst, z. T. sind sie an der Bildung der dritten Schicht beteiligt, während die distalen Dendriten z. T. bis unter die Hirnoberfläche vordringen.
5. Opticusfaserschicht, mit hauptsächlich in der Längsrichtung verlaufenden Fasern.
6. Schicht gebildet aus den Dendriten der 4. Schicht. Sie enthält außerdem kleine multipolare Nervenzellen.

Einen für unsere Untersuchungen besonders wichtigen Abschnitt stellt die zweite Schicht, die Matrixzone, dar.

Sie entsteht in der frühen Embryonalzeit durch fortschreitende Teilung der Zellen ektodermalen Ursprungs, welche die Wand des Neuralrohres auskleiden. HIS bezeichnete diesen durch die zahlreichen Teilungen entstandenen Kernwulst als Innenplatte. Diese undifferenzierten Zellen wandeln sich in ihrer weiteren Entwicklung in Neuroblasten und Spongioblasten um, aus welchen später die Ganglien- und Makrogliazellen hervorgehen. Die Mikroglia entsteht aus dem Mesoderm (HORTEGA). Durch diese fortschreitende Entwicklung der Matrixzellen kommt es, wenigstens bei den phylogenetisch höher stehenden Tieren, schließlich zum vollständigen Verschwinden der Innenplatte. KAHLE bezeichnet diesen Vorgang als beginnenden, fortschreitenden und vollen Matrixaufbrauch.

Unsere Beobachtungen zufolge sind im Gehirn des *Carassius auratus* nach der Geburt noch ausgedehnte Matrixzelllager vorhanden, die zunächst noch etwas an Breite abnehmen, jedoch auch bei ausgewachsenen Fischen zeitlebens bestehen bleiben. Wir finden sie in der Mittelhirnbasis, im Mittelhirndach und im Kleinhirn.

Das Bild der Matrixzonen wechselt innerhalb der verschiedenen Hirnabschnitte bezüglich der Zellanordnung, der Zellsaumbreite und der Abgrenzung gegen die darüberliegenden Schichten.

Außer im Tectum opticum besteht keine klare Abgrenzung zwischen Matrixzone und darüberliegender Hirnsubstanz, d. h. über der eigentlichen Matrixzellzone liegt ein Saum von Hirnsubstanz, der einen hohen Anteil an Matrixzellen aufweist. In Tectum opticum dagegen verläuft die Grenze zur darüberliegenden Schicht 3 (n. KRAUSE) ganz scharf. Die Matrixzellanordnung ist hier eine säulenförmige und umfaßt 10 Zellagen; in Richtung des dorsalen, basalen und caudalen Matrixpols nimmt sie an Breite ab. An den Matrixpolen des Tectum opticum finden sich wesentlich undifferenziertere Zelltypen als in den mittleren Gebieten.

Die Zellanordnung in den übrigen Matrixzonen ist diffus und wesentlich dichter. Deshalb erscheinen diese Gebiete in der histologischen Übersicht auch stärker angefüllt. Bei den nahezu ausgewachsenen Tieren unserer Vor-

suche ließen sich drei Matrixzelltypen unterscheiden:

1. Zellen mit einem großen Kern, zart angefärbtem Chromatin und Nucleolus. In den mittleren Bezirken des Tectum opticum wird die Matrix ausschließlich aus diesen Zellen gebildet. Auch in den übrigen Gebieten überwiegt dieser Zelltyp.
2. Zellen mit mittelgroßen, homogen basophil angefärbten Kernen.
3. Zellen, deren Korndurchmesser wesentlich kleiner als der der übrigen Matrixzelltypen ist, und die ein homogenes, stark basophiles Plasma aufweisen.

Alle drei Zellarten finden sich auch ganz vereinzelt in den darüberliegenden Hirnschichten (Schicht 3 - 5 nach KRAUSE). Die kleinen dunklen Kerne liegen hier fast immer in Gruppen, manches Mal auch nur paarweise zusammen.

Zwischen den beschriebenen Matrixzellen finden sich in allen Zonen hier und dort auch Kerne, die pyknotisch sind und andere, die ihre Anfärbbarkeit fast gänzlich eingebüßt haben.

Obwohl in allen Matrixgebieten diese drei beschriebenen Zelltypen vorkommen, gibt es noch weitere geringe zelluläre Unterschiede, und zwar bezüglich der Kerne mit dem großen Durchmesser. Diese Kerne erreichen nämlich im Tectum opticum eine Größe, wie sie in den übrigen Matrixgebieten kaum zu finden ist, und die Anfärbbarkeit

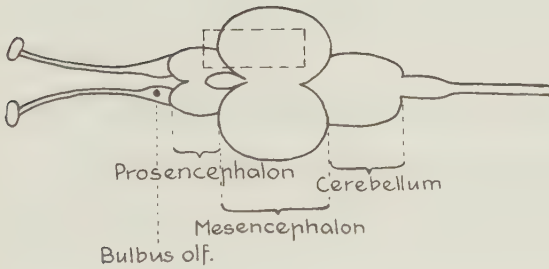
ist hier viel schwächer als in den übrigen Matrixbezirken. Außerdem findet sich bei ihnen im Tectum opticum eine wesentlich geringere Teilungsneigung. Dies spricht dafür, daß das Tectum opticum in seinen mittleren Abschnitten aus hoch entwickelten Matrixzellen aufgebaut ist.

Die Tatsache, daß im histologischen Übersichtsbild die Matrixzonen der Valvula cerebelli und der Mittelhirnbasis stärker angefärbt erscheinen als die des Tectum opticum, ist also neben der unterschiedlichen Dichte der Zellagerung auch auf färberische Unterschiede innerhalb der Zellen selbst zurückzuführen.

Bezüglich der Markierungen verhalten sich die einzelnen Zelltypen folgendermaßen:

Am häufigsten sind die Zellen mit dem größten Kerndurchmesser markiert. An zweiter Stelle stehen die kleinkernigen, stark basophilen Zellen, während man die Zellen mit den mittelgroßen Kernen nur selten und dann auch spärlich markiert antrifft.

Abb. 1: Dorsalansicht des Gehirns der Teleostei
(nach STERBA)



Der gestrichelte Bezirk bezeichnet das Gebiet, in dem die Operationen durchgeführt wurden.

(Das statoakustische Organ wurde hier der Übersicht halber fortgelassen).

Befunde bei Hirnlaesionen zwischen 25 Stunden und 100 Tagen nach der Operation:

Beschreibung der Vorgänge im Laesionsgebiet zu den verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation: 25 Stunden nach der Operation (1 Std. nach der Injektion von H_3 -Thymidin)

Durch die Laesion wurde hier eine Mittelhirnblase bis auf basale Matrixgebiete zerstört, wobei benachbarte Teile der Valvula cerebelli und des Torus semicircularis mitbetroffen wurden.

Es ist noch keine deutliche Reaktion auf die Verletzung zu beobachten, mit Ausnahme eines kleinen Bezirks nahe der basalen Matrixzone. Hier erkennt man eine leichte Proliferation einzelner Matrixzellen in den darüberliegenden Hirnsubstanzrost (Schicht 3 + 4 n. KRAUSE). An den Matrixzellen selbst sind keine Veränderungen wie z. B. Teilungsfiguren oder besonders starke Markierungen zu erkennen.

36 Stunden nach der Operation:

Durch die Operation wurde der dorsale Anteil einer Mittelhirnblase und die andere Mittelhirnblase vollkommen entfernt. Auf der gleichen Seite fehlt außerdem ein Teil der Valvula cerebelli. Nur die Matrixzone der Valvula cerebelli ist mit einem schmalen Hirnsubstanzrost darüber erhalten, indem wir vereinzelt Matrixzellen

antreffen können. Am Rande der Wunde sind vereinzelt zugrunde gehende Glia- und Ganglienzellen zu beobachten.

Im Laesionsgebiet finden sich vereinzelt markierte Kerne, bei denen es sich hauptsächlich um Endothelzellen, seltener um kleine dunkle und um mitteldunkle Matrixzellkerne handelt.

72 Stunden nach der Operation:

Durch die Laesion wurde ein keilförmiger, lateral gelegener Abschnitt einer Mittelhirnblase entfernt. Aus dem darunter liegenden, noch erhaltenen Matrixgebiet beobachten wir eine spärliche Abwanderung von Zellen in Richtung auf die Laesion. Der Laesionsrand ist bereits mit einer einfachen Lage von Matrixzellen abgedeckt; vereinzelt finden sich in dieser Deckschicht auch Fibrocyten. Bei den Matrixzellen handelt es sich hier um Zellen mit großen hellen und mit mitteldunklen Kernen. Beide Zelltypen, besonders die mit den hellen Kernen, weisen z. T. starke Markierungen auf. In die der Laesion benachbarten Gebiete sind vermehrt Kapillaren eingesproßt, deren Endothelien ebenfalls häufig Markierungen aufweisen.

Die gleiche Reaktionslage, d. h. leichte Matrixzellproliferation und Kapillareinsprossungen, findet sich auch nach 25 Stunden.

6 Tage nach der Operation:

Durch die Operation war hier der dorsale Anteil einer

Mittelhirnblase mit Matrix entfernt worden. Im Laesionsgebiet können wir eine beginnende Bindegewebsneubildung auch in den Ventrikel hinein beobachten. Der Bindegewebskeil enthält auffallend viele Kapillaren, deren Endothelien z. T. stark markiert sind (s. Abb. 5). Auch der an die Laesion angrenzende Teil des Tectum opticum ist reich vaskularisiert.

Von seitlich erhaltenen Matrixabschnitten des Tectum opticum kommt es zum Abwandern einzelner Zellen in Richtung auf die Laesion und in das Laesionsbindegewebe hinein. Am Laesionsrand finden sich zahlreiche zugrunde gehende Zellen. Hierbei handelt es sich in der Hauptsache um Ganglienzellen und Astrocyten. Zahlreiche Gefäßendothelien und große helle und mitteldunkle Kerne sind markiert.

10 Tage nach der Operation:

hier wurde durch die Operation eine Prosencephalonhälfte fast vollständig zerstört. Von der Hirnsubstanz ist lediglich ein schmaler Saum, der die Schichten 1+2 n. KRAUSE umfaßt, und ein lateral davon gelegener Abschnitt erhalten. Der dazwischen gelegene Raum ist vollständig mit Bindegewebe ausgefüllt, welches auch den lateral gelegenen Hirnsubstanzrest vollkommen umgibt. Zu diesem Zeitpunkt finden wir also erstmals eine ausgedehnte mesenchymale Reaktion. Obwohl durch diese Laesion ausgedehnte Kerngebiete zerstört wurden - sie betraf das gesamte

Corpus striatum - finden wir keine Neuroblasten. Zahlreiche Endothelien sind markiert (vgl. Abb. 5).

30 Tage nach der Operation:

Durch die Operation wurde eine Prosencephalonhälfte abgeschnitten. Die Laesion ist durch eine schmale Bindegewebsdecke verschlossen, in der sich einzelne Inseln kleiner dunkler Kerne finden. Außerdem werden vom Ependym zahlreiche Zellen mit homogen basophil anfärbbaren Kernen gebildet, die ebenfalls zum Laesiionsgebiet hinreichen. Sie werden allerdings in demselben Ausmaße auf der nichtoperierten Seite gebildet. Die stärkste Aktivität entwickelt das Ependym an der Stelle, die dem Laesiionsrand am nächsten liegt. Im Laesiionsgebiet finden sich zahlreiche zugrunde gehende Zellen, meist Ganglienzellen, da auch hier das Corpus striatum zerstört wurde. In der die Laesion abdeckenden Pia mater sind zahlreiche Endothelien markiert.

55 Tage nach der Operation:

Durch die Laesion war hier ein keilförmiger Teil aus dem dorsalen Bereich einer Mittelhirnblase entfernt worden, der die gesamten Schichten des Tectum opticum bis auf Matrixzone und Ependym (Schicht 1+2 n. KRAUSE) umfaßt. Die Matrixzone hat sich an dieser Stelle bis an den Laesiionsgrund vorgewölbt, während die Laesion von oben her vollkommen mit einem von den Meningen ausgehenden Narbengewebe ausgefüllt ist. Der Bindegewebskeil

Ist seitlich von einem Matrixzellsaum flankiert, dessen einzelne Zellen sich in verschiedenen Stadien befinden: Einige Matrixzellen zeigen Teilungsfiguren. Die Kerne anderer Zellen sind pyknotisch, und wieder andere Zellen sind vergrößert und zeigen ein deutliches Chromatingerüst. Auf Grund ihrer Größe, ihrer Kernstruktur und der Lage des Kerns läßt sich feststellen, daß es sich auch bei diesen Zellen nicht um Neuroblasten handelt.

Zwischen Valvula cerebelli und Tectum opticum besteht nahe der Laesion eine bindgewebige Kommissur, über welche Matrixzellen in Richtung Tectum opticum abgegeben werden; wahrscheinlich zur Auffüllung der durch die Laesion teilweise zerstörten Matrixzone. Außerdem zieht durch diesen Bindgewebsstrang, ebenfalls von der Valvula cerebelli kommend, ein größeres Gefäß ins Laesiionsgebiet (vergl. Abb. 2).

75 Tage nach der Operation:

Durch die Operation wurde hier ein keilförmiger Defekt in dorsalen Abschnitt einer Mittelhirnblase gesetzt.

Die von der Laesion mitbetroffene Matrixzone ist immer noch klar unterbrochen, und die beiden Enden der durchtrennten Matrix sind seitlich leicht zur Laesion hochgezogen. Der gesamte Laesiionskeil ist mit sehr zellreichen meningealen Bindgewebe ausgefüllt. Durch ihren Zellreichtum ist die Laesion in der Lupenvergrößerung nur noch schwer erkennbar. Es handelt sich hier meist

um Matrixzellen, deren Kerne jedoch zum größten Teil pyknotisch sind, außerdem um Endothel- und Bindegewebszellen. Ganz vereinzelt können wir im Narbengewebe auch Gliazellen und mitteldunkle Kerne antreffen (vergl. Abb. 3 a + b).

90 Tage nach der Operation:

Durch die Operation war der laterale Anteil einer Mittelhirnblase, ein Teil des Torus semicircularis und ein keilförmiger Ausschnitt aus dem Prosencephalon zerstört worden. Die gesamte Laesion ist mit Bindegewebe abgedeckt und ausgefüllt. Der kleine Matrixrest im Tectum opticum zeigt keine Reaktion mehr auf die Verletzung. In der ausgedehnten Narbe finden wir vereinzelt Gliazellen. In der Pia mater, die sich - hier zell- und gefäßreicher als auf der gesunden Seite - über die Laesion gelegt hat, liegen einzelne Inseln kleiner lymphöider Rundzellen.

100 Tage nach der Operation:

Durch die Laesion wurde die Hälfte einer Prosencephaloblase weitgehend zerstört. Der Defekt ist mit einer schmalen Bindegewebsplatte bedeckt, in der sich einzelne von Ependym gebildete undifferenzierte Zellen finden. Obwohl auch durch diese Laesion ein großes Kerngebiet zerstört wurde, findet sich kein Hinweis auf eine Regeneration des zerstörten Hirngewebes, sondern nur eine bin-

degewebige Narbe, die den gesetzten Defekt abdeckt
(vergl. Abb. 4 a + b).

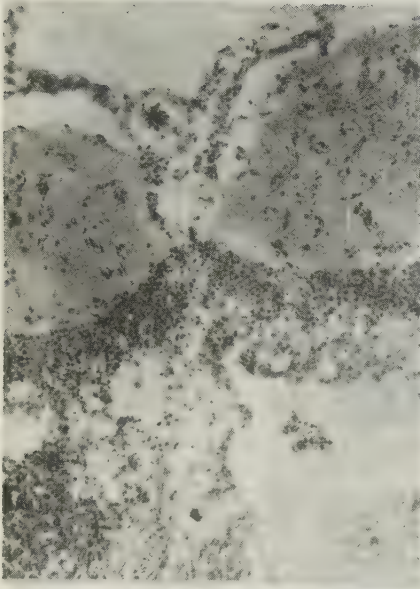


Abb. 2:

55 Tage nach der Operation:

Keilförmiger Defekt im Tectum opticum, mit Narbengewebe ausgefüllt. Die Matrixzone hat sich zum Läsionsgrund vorgewölbt, die angrenzende Hirnsubstanz ist reich vaskularisiert.

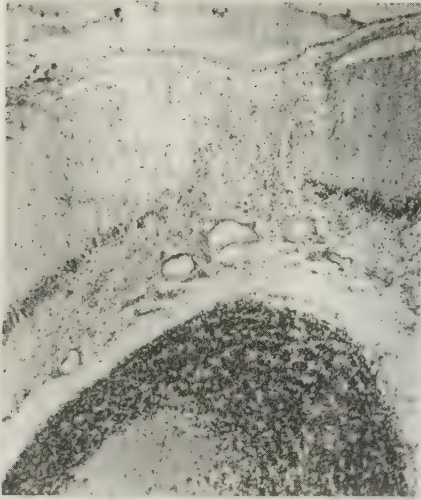


Abb. 3 a: 70 Tage nach der Operation:

Der Defekt im Tectum opticum ist noch deutlich sichtbar; er ist mit meningealem Narbengewebe ausgefüllt; die Matrixzone ist noch immer unterbrochen.

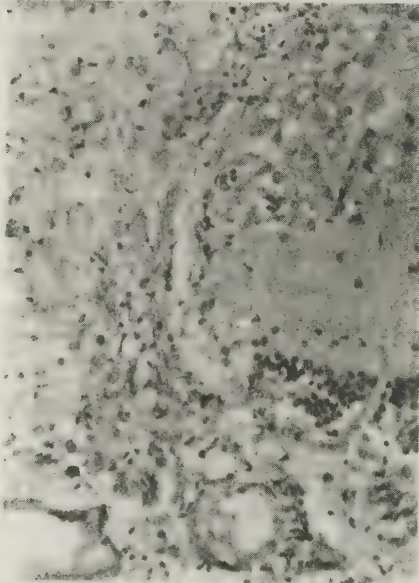


Abb. 3 b: Links ist ein Teil des Narbengewebes zu sehen. Vereinzelt sind pyknotische Matrixzellkerne im Bindegewebe zu erkennen.



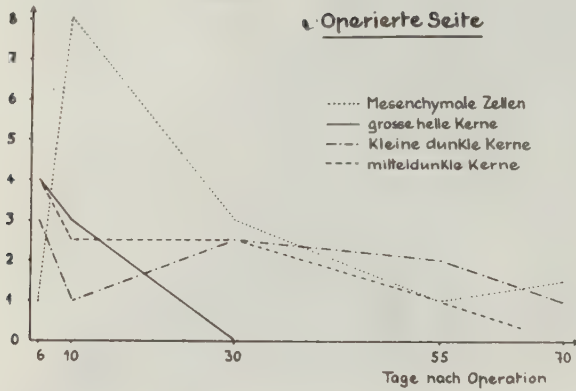
Abb. 4 a: 100 Tage nach der Operation:

Es fehlt auch jetzt noch der gesamte operativ entfernte Gewebsanteil.



Abb. 4 b: Die Läsion ist mit einer schmalen Platte meningealen Bindegewebes abgedeckt, wobei ein Einsprossen von Bindegewebe nahezu vollständig unterbleibt.

Zahl d. markierten Zellen/tausend



Zahl der markierten Zellen/tausend

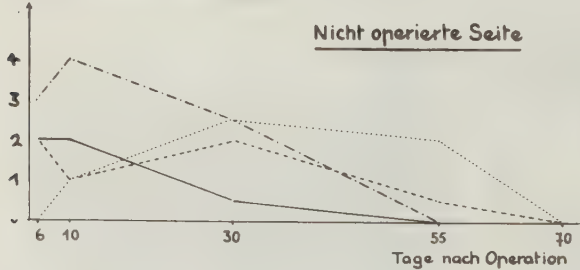


Abb. 5: Markierungsverhältnisse der operierten und der nichtoperierten Seite im Vergleich.

Die einzelnen Matrixzelltypen verhalten sich bezüglich ihrer Markierungen unauffällig. Es besteht jedoch ein deutliches zahlenmäßiges Überwiegen der markierten Mesenchymzellen auf der operierten Seite zwischen dem 5. und 10. Tage nach der Operation, d. h. zur Zeit des Einsetzens der Narbenbildung.

Besprechung der Befunde

Betrachtet man den Heilungsverlauf der Hirnwunde vom 1. - 100. Tag nach der Operation, so läßt sich zusammenfassend feststellen:

25 Stunden nach der Operation finden wir, obwohl das Laesionsgebiet recht groß ist, nur an einer Stelle eine leichte Matrixzellproliferation. In der Nähe des Laesionsrandes sieht man zugrunde gehende Ganglien- und Gliazellen. Auch bei Tieren, die 36, 72 und 96 Stunden nach der Operation getötet wurden, ist nur eine geringe Reaktion der Matrix zu erkennen.

Nach 6 Tagen ist es, von den Meningen ausgehend, zum Einsetzen einer Bindegewebsneubildung gekommen. Die dem Operationsgebiet benachbarte Hirnsubstanz ist reich vaskularisiert. Nach 11 Tagen ist die Laesion bereits in ihrer ganzen Ausdehnung von Bindegewebe ausgefüllt, welches noch zahlreiche undifferenzierte Zellen enthält.

Nach 55 Tagen sind die in der Laesion liegenden Matrixzellen z. T. höher differenziert, z. T. weisen sie jetzt pyknotische Kerne auf. Es werden jetzt auch weiter entfernt gelegene Matrixgebiete in die Mundreaktion mit einbezogen, und es kommt zum Einwandern von Matrixzellen aus diesen Gebieten. Wurden durch die Operation besonders große Gebiete zerstört, so ist kein auffälliges Einsprossen von Bindegewebe zu beobachten, sondern

die Laesion wird lediglich von einer schmalen Bindegewebsslage, ausgehend von den Meningen, gedeckt, wobei ein Einsprossen von Bindegewebe nahezu vollkommen unterbleibt (vergl. Abb. 4 b).

Dieses Bild der bindegewebigen Vernarbung oder der einfachen Abdeckung der Laesion bleibt bis ans Ende der Versuchsdauer (100 Tage) erhalten. Die Narben schrumpfen, die Meningen sind noch fester an das Laesiionsgebiet fixiert, und die basal gelegenen Matrixbezirke erscheinen zur Laesion vorgewölbt. Der Reichtum an undifferenziierten Zellen in der Narbe läßt allmählich nach. Viele der eingewanderten Zellen fallen anscheinend an Ort und Stelle dem Zelluntergang anheim, während einige wenige durch Differenzierung zu Gliazellen geworden sind. Auch in späteren Phasen der Wundheilung finden sich in den operierten Gebieten keine Neuroblasten und keine markierten oder unmarkierten Nervenzellen.

Die Reaktion der Matrixgebiete auf einen Verletzungsreiz ist unterschiedlich, und zwar ist sie von der Lokalisation der Wunde abhängig. Im Tectum opticum z. B. läßt sich eine besonders starke Proliferation immer dann feststellen, wenn die Laesion im Bereich des basalen, dorsalen oder caudalen Matrixpoles liegt. Bei Verletzungen, welche die dazwischen liegenden Gebiete betroffen haben, wo die höher differenzierten Matrixzellen zu finden sind, kommt es nur zur Proliferation

einzelner Zellen. Weiterhin besteht eine stärkere Matrixreaktion, wenn die Laesion bis in die Matrixzone hineinreicht. Hier sind die Ränder der gesamten Laesion dann von Matrixzellsäumen flankiert, in denen sich, besonders später, zahlreiche zugrunde gehende Zellen finden.

Nach der Operation beginnt, wenn auch spärlich, eine Matrixzellproliferation. Und zwar handelt es sich dabei hauptsächlich um Zellen mit großen hellen Kernen. Sie entstehen nach unseren Beobachtungen durch fortschreitende Differenzierung aus den kleinen dunklen über die mitteldunklen Kerne. Daß zunächst hauptsächlich dieser Zelltyp auf die Laesion zu rückt, mag damit zusammenhängen, daß er auf Grund seiner Entwicklungsstufe am schnellsten in der Lage wäre, verlorengegangene Zellen der Hirnsubstanz zu ersetzen.

Zunächst besteht das Bestreben, möglichst viel undifferenziertes Zellmaterial ins Laesionsgebiet gelangen zu lassen. Es war jedoch zu keinem Zeitpunkt unserer Versuche so, daß die gesamte Wunde von einer Matrixzellsäule ausgefüllt war; immer stand die mesenchymale Reaktion im Vordergrund. Eine besonders starke Teilungsneigung oder Differenzierungsneigung der Matrixzellen läßt sich im Laesionsgebiet nicht beobachten. Auch besteht kein deutliches zahlenmäßiges Überwiegen der markierten Matrixzellen der operierten Seite gegen-

über der nichtoperierten, was jedoch der Fall sein mußte, wenn sie sich im Laesionsgebiet in besonders starkem Maße teilen würden. Ungefähr vom 10. Tage an sind die Laesionen von Matrixzellsäumen flankiert; auch im Narbengewebe selbst sind Matrixzellen - einzeln oder in kleinen Gruppen zusammengelagert - anzutreffen.

Wir haben diese Zellen bis zu 100 Tagen nach der Operation beobachtet und konnten während dieser Zeit keine Weiterentwicklung dieser Zellen über Neuroblasten zu Ganglienzellen beobachten. Es handelt sich bei diesen Zellen um Matrixzellen, die noch so undifferenziert sind, daß sie möglicherweise sowohl in Neuroblasten als auch in Spongioblasten übergehen könnten. Die meisten von ihnen gehen jedoch am Rande des Narbengewebes zugrunde, und nur wenige wandeln sich über Spongioblasten in Makrogliazellen um, nicht aber in Ganglienzellen. Niemals konnten wir markierte Neuroblasten oder markierte Nervenzellen beobachten. Das wäre jedoch zu erwarten gewesen, hätten die Matrixzellen ihre Differenzierungsfähigkeit in vollem Maße behalten, denn es wurde anfangs beschrieben, daß Matrixzellen verschiedener Reifestufen Markierungen aufwiesen.

Matrixzellensammlungen an der Peripherie der Laesion wurden auch von SEGGAAR beschrieben. Er hält diese Zellen für Neuroblasten und nimmt daher an, daß die physiologische Regeneration, die er bei den meisten Fischen

seiner Versuche beobachten konnte, auf einer histologischen Neubildung der verlorengegangenen Ganglienzellen beruht. Auf Grund unserer Beobachtungen (daß es sich bei diesen Zellen noch um undifferenzierte Matrixzellen handelte) muß es sich bei den Versuchen SEGGAAR's um eine Übernahme der ausgefallenen Funktionen von anderen Zentren, vielleicht auch von der gesunden Hemisphäre gehandelt haben.

Auch bei den Fischen unserer Versuche verschwanden die physiologischen Auswirkungen der Operation (unorientierte Schwimmweise) sehr schnell, ohne daß sich zu dem Zeitpunkt eine Regeneration hätte histologisch nachweisen lassen. Es muß also auch hier eine Funktionsübernahme vorgelegen haben.

Im Gegensatz zu KIRSCHKE, der ein allmähliches Herausdrängen des Narbengewebes durch einen einsprossenden Matrixzellzapfen feststellte, beobachteten wir also, daß über die gesamte Dauer unserer Versuche die bindewebige Narbe im Laesionsgebiet dominierend blieb. Die Matrixzellen wiesen bei unseren Tieren zum größten Teil degenerative Erscheinungen auf, wenn sie eine gewisse Zeit, ca. 15 - 25 Tage im Laesionsgebiet lagen (vergl. Abb. 3b), und im Unterschied zu KIRSCHKE konnten wir, wie bereits erwähnt, auch keine Neubildung von Ganglienzellen im Laesionsgebiet verfolgen (trotz der von uns angewandten autoradiographischen Methode).

Auch wenn die Beobachtungen KIRSCHÉ's sich über eine längere Zeit erstrecken als die unseren, können wir also seine Ergebnisse nicht bestätigen, denn er beschreibt bereits nach 40 Tagen eine beginnende Wiedherstellung des Tectum opticum, in welchem sich immer weniger Matrixzellen fanden, da die meisten von ihnen in die im Laesionsgebiet liegenden Ganglienzellen übergegangen waren. Auch bei KIRSCHÉ läßt sich auf den Abbildungen erkennen, daß das Tectum opticum seine glatte Oberfläche trotz der von ihm beschriebenen Regeneration nicht mehr wiedererhalten hat.

Wir kommen daher zu dem Ergebnis, daß bei ausgewachsenen Fischen die Matrixzellen ein erhebliches Maß ihrer Differenzierungsfähigkeit eingebüßt haben. Die Zellen werden zwar noch an die Stellen abgegeben, wo undifferenziertes Material gebraucht wird, wenn sie eine Wunde dort liegen, sterben sie jedoch zum größten Teil ab. Nur ein geringer Teil wandelt sich in Gliazellen um. Die Funktion der Matrixzonen im Gehirn der Teleostei ist also eine mehr statische, und sie beschränkt sich darauf, die innerhalb der Matrixzonen zugrunde gehenden Zellen zu ersetzen und Gliazellen nachzubilden. Das Verhalten der Matrixzone beim Fisch ist also dem der Matrixgebiete beim Warmblüter sehr ähnlich.

Eine Hirnwunde ist also auch nach hundert Tagen noch von einer Narbe ausgefüllt. Große Laesionen sind auch nach hundert Tagen nur von einer dünnen Bindegewebsplatte abgedeckt. Es läßt sich also sagen, daß selbst die vom Mesenchym des Gehirns ausgehende reparatorische Reaktion gering ist.

Daß von anderen Autoren so gänzlich andere Versuchsergebnisse geschildert werden, kann nur damit zusammenhängen, daß zu diesen Versuchen wesentlich jüngere Tiere

herangezogen wurden, die auf Grund ihres geringen Alters noch größere regenerationsfähigkeiten besaßen. Hier stimmen wir auch mit HOOKER überein, der ebenfalls bei ausgewachsenen Fischen - nach Durchtrennung des Rückenmarks - keine Regenerationsfähigkeit mehr feststellen konnte.

Schließlich sei noch auf einen Nebenbefund unserer Versuche hingewiesen: Die Reaktion der Fische auf den operativen Eingriff ist eingangs beschrieben worden, gleichzeitig wurde erwähnt, daß zwei der Tiere nach dem Eingriff nur noch dauernd auf einer Seite lagen, und nur dann noch schwammen - in Spiralbahnen oder auf einer Seite - wenn sie besonders gereizt wurden.

Die gleichen Bewegungsanomalien wurden bereits von anderen Autoren beschrieben (KOPPANYI und WEISS; PEARCY und KOPPANYI; HOOKER; u.a.) und als Folge einer Rückenmarksdurchtrennung erklärt. Bei den von uns durchgeführten Eingriffen wurde das Rückenmark nicht betroffen, so daß hier dieselben Erscheinungen nach Zerstörung der vom Mittelhirn bedeckten Kleinhirnpartien beobachtet werden konnten. Bei den Tieren, bei denen diese Erscheinungen reversibel waren, wird es sich um eine Adaptation der Kleinhirnsfunktion gehandelt haben, wie wir sie auch bei höheren Warmblütern finden.

Zusammenfassung:

Bei unseren Untersuchungen an experimentell gesetzten Hirnwunden bei ausgewachsenen *Carassii aurati* zwischen einem und hundert Tagen nach der Operation fanden wir:

1. 25 Stunden nach einer Laesion läßt sich eine leichte Matrixzellproliferation beobachten, die in den folgenden Tagen stärker wird.
2. Nach 6 Tagen setzt eine deutliche Vernarbung der Wunde ein.
3. Das Narbengewebe wird von Matrixzellsäumen umgeben, vereinzelt lassen sich auch im Narbengewebe selbst Matrixzellen antreffen.
4. Der größte Teil dieser Matrixzellen bleibt jedoch ohne Anzeichen einer Differenzierung oder Teilung im Laesionsgebiet liegen und geht später zugrunde. Ein kleiner Teil wandelt sich in Gliazellen um.
5. Auch nach 100 Tagen ist das Laesionsgebiet noch von einer Narbe ausgefüllt; Neuroblasten oder Nervenzellen sind nicht anzutreffen.
6. Eine Regeneration funktionstüchtigen Nervengewebes, wie sie von KIRSCH, SEGAAR u.a. beschrieben wurde, konnten wir nicht beobachten.
7. Teleostei haben also, wenn sie ausgewachsen sind, die Fähigkeit, differenzierte Nervenzellen nachzubilden, verloren.

3. Die Funktion der noch erhaltenen Matrixzonen ist mit Ersatz zugrunde gehender Matrixzellen und Makrogliazellen erschöpft.

Literaturverzeichnis

1. Altman, J. Are Neurons formed in the brains of
adult mammals?
Science 135, 1127 - 1128; (1962)
2. His, W. Die Neuroblasten und deren Entstehung
im embryonalen Mark.
D. 15. Bd. d. Abh. d. math. phys. Classe
d. Königlich Sächs. Ges. d. Wissen-
schaft, No. 4
Leipzig, b. S. Hirzel (1889)
3. Horstmann, E. Die Neuroglia und ihre physiologische
Bedeutung.
Anat. Anz., Erg. z. Bd. 109; (1960/61)
4. Hughes, W.L. The Kinetics of Cellular Prolifera-
tion
F. Stohman, Ed.
Grune a. Stratton, New York; (1959)
5. Kahle, W. Studien über die Matrixphasen u. die
örtlichen Reifungsunterschiede im
embryonalen menschlichen Gehirn.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 166, 273-302,
(1951).
6. Kirsche, W. Regeneration im Zentralnervensystem
aus: Forschen und Wirken, II, 407-438;
Dtsch. Verl. d. Wiss., Berlin (1960)
7. Koppányi, Th. Regeneration in the central nervous
system of fishes.
aus: W.F. Windle, Regeneration in the
central nervous system.
S.C. Thomas, Publisher
Springfield, Illinois, USA (1955)

8. Krause, R. Mikroskopische Anatomie der Wirbeltiere
IV, Teleostier, Plaglostomen, Zyclostomen,
Leptocardier. 629 - 647;
W. de Gruyter, Berlin u. Leipzig (1923)

9. Noetzel, H. Autoradiographische Unters. über Zell-
Rox, J. teilung und Zellentwicklung i. Gehirn
d. erw. Maus u. des erw. Rhesusaffen
nach Injektion v. radioaktivem Thymidin
Verh. dtsh. Ges. Path., 46, 342-344,
(1963)

10. Noetzel, H. Autoradiographische Unters. am Ratten-
Siepmann, H.P. groβhirn nach Injektion von Thymidin-
H₃. Ein Beitrag zur Bedeutung des
embryonalen Ependyms u. zur Gliaent-
wicklung zum Zeitpunkt der Geburt.
Dtsch. Z. Nervenheilk., 187, 637-659
(1965).

11. Oehlert, W. Durchführung u. Anwendungsmöglichkei-
ten d. autoradiographischen Methode in
d. Pathologie.
Schweiz. Med. Sschr. 94, 1009-1015,
(1964).

12. Oehlert, W. Der Mechanismus der physiologischen
Regeneration u. der Hyperplasie n.
autoradiographischen Untersuchungen.
aus: Verh. dtsh. Ges. Path. 45,
98 - 103, (1961)

13. Roback, H.N. Über die feinere Morphologie des früh-
Scherer, H.J. kindlichen Gehirns unter bes. Berück-
sichtigung der Gliaentwicklung.
Virch. Arch. 294, 365-413, (1934).

14. Ràdl, E. Neue Lehre vom ZNS. 187 - 202,
Verl. Wih. Engelmann, Leipzig, (1912)

15. Segaar, I. Die Funktion des Vorderhirns in Bezug auf das Verhalten des dreidornigen Stichlingsmännchen, zugleich ein Beitrag über Neuronenregeneration im Fischhirn.
Act. morph. Neerl.-Scand. 1, 104-117, (1962).
16. Smart, I. The Subependymal Layer in the Mouse Brain and its Cell Production as shown by Radioautography after Thymidin-H-Injektion.
J. comp. Neurol. 116, 325-347, (1961)
17. Smart, I. Evidence for Division a. Transformati-
Leblond, C.P. on of Neuroglia Cells in the Mouse Brain as derived from Radioautography after Injection of Thymidin -H₃.
J. comp. Neurol. 116, 349-367, (1961)
18. Spatz, H. Über degenerative u. reparatorische Vorgänge nach experimentellen Ver-
letzungen des Rückenmarks.
Z. Neur. u. Psych. 58, 327-337, (1920)
19. Spielmeyer, P. Histopathologie des Zentralnervensystems
Berlin, (1922).
20. Tuge, H. Physiological and morphological
Hanzawa, S. regeneration of the sectioned spinal cord in adult teleosts.
J. comp. Neurol. 67, 343 - 365, (1937)

Herrn Professor Dr. med. MOETZEL danke ich
für die Überlassung des Themas und die
freundliche Unterstützung bei der Ausführung
der Arbeit.

Lebenslauf

Am 29. Juni 1941 wurde ich, Treeske Zahn, als Tochter des Rechtsanwalts Dr. Paul Zahn und seiner Ehefrau, der Ärztin Eva Zahn geb. Dombrowski, in Berlin geboren. Am 1. September 1947 wurde ich in die Grundschule am Koppenplatz in Berlin-Mitte eingeschult. Vom 1. September 1951 an besuchte ich die Dreiländerschule in Berlin-Wannsee. Hier bestand ich am 30. März 1960 das Abitur am neusprachlichen Zweig.

Am 1. Mai 1960 begann ich an der Freien Universität Berlin mein Medizinstudium, und bestand hier am 20. April 1961 das Vorphysikum. Zum Wintersemester 1961/1962 ging ich an die Albert Ludwig-Universität in Freiburg i.Br. und bestand hier am 9. April 1963 das Physikum. Auch meine klinischen Semester absolvierte ich in Freiburg und beendete mein Medizinstudium am 12. Juli 1966 mit dem medizinischen Staatsexamen.

